

**Composé hétérocyclique pour stimuler ou induire la pousse des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute, composition le contenant, ses utilisations**

**DOMAINE DE L'INVENTION**

5

L'invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'un composé hétérocyclique et plus spécialement d'un phényl-furanne, d'un phényl-thiophène ou d'un phényle-pyrrole dans une composition destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute ainsi qu'une telle composition. Elle se rapporte en outre à un procédé de traitement cosmétique ainsi qu'à de nouveaux composés hétérocycliques, destinés à stimuler la croissance des fibres kératiniques et/ou freiner leur chute.

15 Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

20 En particulier, l'invention a trait à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, contenant une quantité efficace d'un composé hétérocyclique à radical phényle, destinée à augmenter leur densité et/ou améliorer leur aspect.

**ARRIÈRE PLAN DE L'INVENTION**

25 La croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement matriciel. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

30 A la phase anagène (phase active ou de croissance), qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

35 La phase terminale ou phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une phase de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. A la fin de cette période de repos, un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un autre cycle recommence.

La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, 10% environ sont au repos et seront remplacés en quelques mois.

5

La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

10

En outre, différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. Il peut s'agir de chute et d'altération des cheveux au décours d'une grossesse (post partum), au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires ou encore au cours d'états d'asthénie ou de dysfonctionnement hormonal comme cela peut être le cas au cours ou au décours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers.

15

Il peut s'agir également d'une alopecie, qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire entraînant dans un premier temps l'accélération de la fréquence des cycles au détriment de la qualité des cheveux, puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté, entraînant ainsi un appauvrissement progressif de la chevelure. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex.

20

25

Le terme alopecie recouvre aussi toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive, partielle ou générale des cheveux. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopecie andro-chrono-génétique ; cette forme d'alopecie concerne notamment les hommes.

30

35

Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéïques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

- 5 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.
- 10 Dans cette optique, on a déjà proposé un grand nombre de compositions comprenant des actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 0420707, EP 0459890, EP 15 0519819.

- Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2- $\alpha$  avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et chez l'animal (Murray A. and Johnstone MD, 1997. *Am. J. Opht.*, 124(4), 544-547. Chez l'homme, des essais
- 20 réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2 (le viprostol) avait la propriété d'augmenter la densité capillaire (Roeningk HH., 1988. *Clinic Dermatol.*, 6(4), 119-121).

- Par ailleurs, le brevet WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines, destinées à lutter
- 25 contre la chute des cheveux chez l'homme. Les prostaglandines du type A2, F2 $\alpha$  et E2 sont mentionnées comme préférées.

- Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local
- 30 et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S. et al., 1999, *Physiol. Rev.*, 79(4), 1193-1226).

- Il apparaît donc comme important, pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire
- 35 chez l'homme de préserver les réserves endogènes de PGF2- $\alpha$  comme de PGE2 des différents compartiments du follicule pileux ou de son environnement cutané proche.

Une solution donnant de bons résultats est l'utilisation de composés inhibiteurs de lipoxigénase et/ou inducteurs de la cyclo-oxygénase en vue de favoriser la croissance des cheveux ; une hypothèse est que l'utilisation de tels composés oriente le métabolisme des acides gras vers la synthèse endogène de prostaglandines de préférence à d'autres voies.

Toutefois, pour améliorer encore les résultats, il serait souhaitable de pouvoir prolonger l'activité des prostaglandines impliquées dans la croissance et le maintien du cheveu en vie.

10

Il est par ailleurs bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les kératines de la tige pileuse représente une famille (Langbein et al., 2001, J. Biol. Chem. 276 : 35123-35132) distincte de celle exprimée dans l'épiderme, que les marqueurs de différenciation tels que les kératines K<sub>1</sub> et K<sub>10</sub> ne sont pas exprimés dans le follicule pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et al., 1988, Dev. Biol. 130 : 610-620), que la trichohyaline (O'Guin et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98 : 24-32) et la kératine K6irs (Porter et al., 2001, Br. J. Dermatol. 145 : 558-568) sont exprimées dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme, et que la cyclo-oxygénase de type 1, si elle est exprimée dans l'épiderme, ne l'est pas dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans la papille dermique (Michelet. et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108 : 205-209).

Le demandeur a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est présente dans la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, le demandeur a maintenant prouvé la présence de 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase (15-PGDH en abréviation) à ce niveau. Il a en outre montré que l'inhibition de la 15-PGDH a un effet bénéfique sur la croissance pileuse.

30

C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines et notamment capillaire contenant au moins un inhibiteur particulier de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase et un milieu physiologiquement acceptable.

35

La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines, en particulier de la PGF2- $\alpha$ , et de la PGE2, qui sont des médiateurs importants de la

5

croissance et la survie du cheveu. Elle répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD<sup>+</sup> dépendante. Elle a été isolée de rein de porc ; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses physiologiques.

5

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15-PGDH pour maintenir et/ou augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et notamment la densité capillaire et/ou pour réduire l'hétérogénéité des diamètres des fibres kératiniques et notamment des cheveux chez l'homme. Par augmenter la densité des fibres kératiniques, et notamment la densité capillaire, on entend augmenter le nombre de fibres kératiniques, et notamment de cheveux par cm<sup>2</sup> de peau ou cuir chevelu.

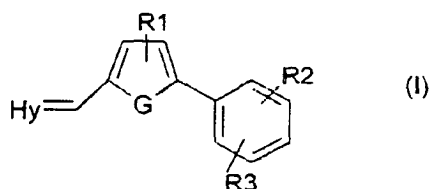
10

## EXPOSÉ DE L'INVENTION

Le demandeur a trouvé que certains composés hétérocycliques et notamment certains phényl-furannes, phényl-thiophènes, phényl-pyrroles, salifiés ou non sont d'une façon surprenante dotés d'une activité favorable à l'amélioration de la densité des fibres kératiniques humaines, notamment capillaire. Il a par ailleurs trouvé que ces composés sont des inhibiteurs de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.

20

La présente invention a donc pour objet l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,



25 dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR)NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant

30

être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

- 5 - G représente O, S, NH ;  
 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 15 comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines comme les cils et les cheveux des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.
- 20 L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

- L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un hétérocycle de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de
- 25 maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie androgénique ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres et/ou
- 30 freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie androgénique.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

35

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique

de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier andro-chrono-génétique ou à l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain destinée à traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier androgénique. Ainsi, cette composition permet de maintenir en bon état la chevelure et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux et plus spécialement celle des hommes.

L'invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils d'être humain, pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité ainsi que l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou d'un de ses sels, pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité. Cette composition permet ainsi de maintenir en bon état les cils et/ou améliorer leur état et/ou leur aspect.

L'invention a encore pour objet une composition de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques notamment humaines contenant un milieu physiologiquement acceptable et au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou l'un de ses sels.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou d'un de ses sels comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase de la peau humaine. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase en particulier chez l'être humain.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques (cheveux ou cils notamment) et/ou de la peau d'où émergent lesdites

fibres, y compris du cuir chevelu et des paupières, en particulier destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques d'être humain et/ou freiner leur chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites fibres, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites fibres, et éventuellement à rincer les fibres et/ou ladite peau.

Ce procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des fibres kératiniques en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois, sans prescription médicale.

Plus spécialement, la présente invention a pour objet un procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

L'invention a encore pour objet un procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières. Cette composition de mascara peut être appliquée seule ou en sous-couche d'un mascara pigmenté classique et être éliminée comme un mascara pigmenté classique.

L'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant la chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs et plus spécialement choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.



L'invention a aussi pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique comme agent pour préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

5

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

## 10 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODES DE RÉALISATION DE L'INVENTION

Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme, neutre, acide ou basique que sous forme de sels.

15

Par inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, on entend un composé de formule (I) qui soit capable d'inhiber ou de diminuer l'activité de l'enzyme 15-PGDH notamment de l'homme, et/ou capable d'inhiber, diminuer ou ralentir la réaction catalysée par cette enzyme.

20

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (I) est un inhibiteur spécifique de la 15-PGDH ; par inhibiteur spécifique on entend un actif qui est peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF2- $\alpha$  ou de PGE2. Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH est peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF2- $\alpha$  ou de PGE2. Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH n'est peu ou pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).

25

30 En effet, le demandeur a maintenant trouvé que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe entre la synthèse et la dégradation de ces molécules. L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins efficace si cette activité est combinée à une  
35 inhibition de la synthèse de ces prostaglandines.

Avantageusement, les composés de formule (I), salifiés ou non, présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. En particulier, le rapport entre les activités inhibitrices respectivement de la PGF synthase et de la 15-PGDH pour une concentration donnée, déterminées notamment par les concentrations inhibitrices de 50% de l'activité enzymatique respectivement de la PGF synthase  $IC_{50sf}$ , et de la 15-PGDH  $IC_{50dh}$ , est au moins supérieur à 1, et notamment d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Les composés préférés de l'invention présentent un ratio  $IC_{50sf}/IC_{50dh}$  supérieur ou égal à 10:1.

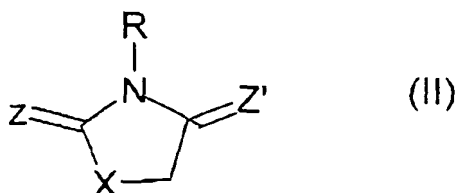
- 10 "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. En particulier, l'hétérocycle Hy peut être en position cis ou trans ou Z ou E et mieux en position Z de la double liaison adjacente. Ce ou ces composés peuvent être des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

- 20 Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. De préférence, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone. Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, *ter*-butyle, n-hexyle, éthyle-2-hexyle, éthylène, propylène. Ce radical peut éventuellement être substitué en particulier par  $OR_0$ , avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1$ - $C_{20}$  et mieux en  $C_1$ - $C_{10}$  et par exemple en  $C_1$ - $C_5$ .

- 30 Selon l'invention, le ou les hétéroatomes de Hy peuvent être O, N, S, P, Si, Se et en particulier O, N, S. L'hétérocycle Hy peut être saturé ou insaturé. En outre, il peut comporter 4, 5, 6 ou 7 atomes et une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thio-carbonyle ou les deux, le carbone de ces fonctions faisant partie de l'hétérocycle.

- 35 Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, Hy représente un cycle aromatique à 5 atomes comportant comme hétéroatome le soufre, l'azote et leurs associations. En outre, cet hétérocycle Hy comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle. A titre d'exemple, cet hétérocycle présente la formule (II) suivante :

11



où Z, Z' et X représentent indépendamment S ou O et R représente H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. X peut aussi représenter NH.

- 5 Avantageusement, Z et Z' représentent l'oxygène, ce qui correspond à un cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.

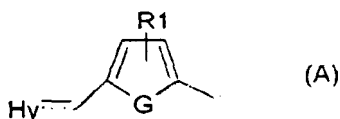
- 10 Selon l'invention, les cycles employés comme substituant (S<sub>1</sub>) comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. De plus, ces cycles peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non. Lorsqu'ils sont accolés, ils forment des cycles condensés.

- 15 Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle et comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le cycle cyclohexényle ou phényle. Comme cycles hydrocarbonés accolés, on peut citer le radical naphthyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, piperidine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants ayant la définition indiquée ci-dessus pour R ou R<sub>0</sub>.

20

- Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. Ce sont des phényl-furannes, phényl-thiophènes ou phényl-pyrroles. En outre, R<sub>1</sub> peut être situé en position 3 ou 4, en considérant G en position 1 de l'hétérocycle à 5 atomes. Par ailleurs, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent être situés en toute position du cycle phényle les portant et en particulier en position para ou méta de la partie (A) suivante :

25



De préférence, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.

30

Avantageusement, l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représentent  $CF_3$ ,  $OR_0$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en  $C_1$ - $C_{20}$  et mieux en  $C_1$ - $C_{10}$ . Comme exemple de radical alkyle utilisable, on peut citer méthyle, éthyle, tertio-butyle, iso-propyle, n-butyle, n-hexyle. En particulier  $COOR_0$  représente  $COOH$  ou  $COOCH_2-CH_3$ . En outre,  $OR_0$  représente notamment OH ou  $OCH_3$ . En particulier,  $R_2$  représente  $COOH$  ou OH et  $R_3$  représente H ;  $R_2$  représente  $COOCH_2-CH_3$  et  $R_3$  représente H ; ou  $R_2$  et  $R_3$  représentent  $CF_3$  ou  $OCH_3$ .

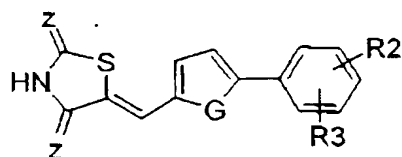
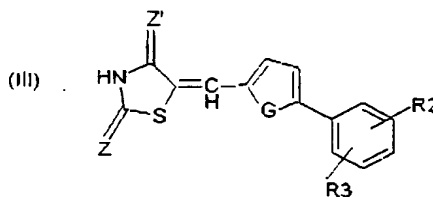
Par sels de composé de formule (I) on entend selon l'invention les sels organiques ou inorganiques, simples ou doubles, d'un composé de formule (I).

Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels simples ou doubles de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc ( $Zn^{2+}$ ), de calcium ( $Ca^{2+}$ ), de cuivre ( $Cu^{2+}$ ), de fer ( $Fe^{2+}$ ), de strontium ( $Sr^{2+}$ ), de magnésium ( $Mg^{2+}$ ), d'ammonium et de manganèse ( $Mn^{2+}$ ) ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures (comme les chlorures), les sulfates, les nitrates, les phosphates. De préférence, le sel est un sel de sodium.

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, les composés hétérocycliques auxquels s'applique l'invention, présentent la formule (III) et mieux la formule (IIIa) suivantes ou la forme sel (mono ou disel) correspondante :

30

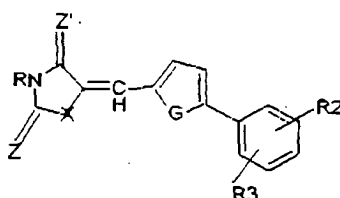


(IIIa)

13

dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent CF<sub>3</sub>, OR<sub>0</sub> ou COOR<sub>0</sub> avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

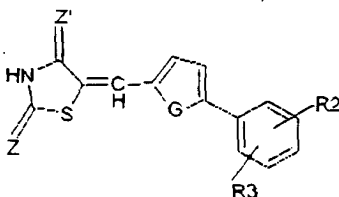
- 5 L'invention a encore pour objet de nouveau composé hétérocyclique de formule (IV) suivante ou sous forme d'un des ses sels, présentant notamment la propriété d'inhiber la 15-PGDH et/ou de préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines notamment au niveau du follicule pileux des êtres humains :



10

- dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; X représente O, NH ou S ; R représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un hydrogène, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, un radical phényle, OR<sub>0</sub> ou COOR<sub>0</sub>, un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substitué par OR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, à condition que lorsque X = S et Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> soient différents de COOH.

- 20 Selon un mode de réalisation particulier, le composé hétérocyclique présente la formule (V) suivante ou un sel correspondant :



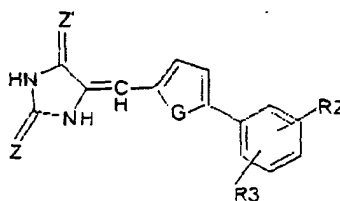
- dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent phényle, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sub>0</sub>, COOR<sub>0</sub> ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substitué par OR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-

25

C<sub>10</sub>, à condition que lorsque Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> soient différents de COOH.

Avantageusement, lorsque Z = Z' = G, l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent CF<sub>3</sub>, OR<sub>0</sub> ou COOR<sub>0</sub> avec R<sub>0</sub> valant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, lorsque Z = Z' et sont différents de G, l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente CF<sub>3</sub> ou COOR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H.

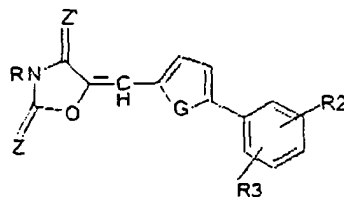
10 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le composé hétérocyclique présente la formule (VI) suivante ou une forme sel correspondante :



15 dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un hydrogène, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OR<sub>0</sub>, COOR<sub>0</sub> ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substitué par OR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

20

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le composé hétérocyclique présente la formule (VII) suivante ou la forme sel correspondante :



25

dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

NO<sub>2</sub>, OR<sub>0</sub> avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

De préférence, le composé hétérocyclique de l'invention est sous forme Z.

5

A la connaissance du demandeur, aucun document de l'art antérieur ne décrit ni ne suggère que les composés hétérocycliques de formule (I) ou un de leurs sels aient la propriété d'induire et/ou de stimuler la croissance des fibres kératiniques humaines et en particulier des cheveux et des cils et/ou de freiner leur chute, ni que ces composés  
10 peuvent être utilisés par voie topique pour augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et plus spécialement celle des cheveux et des cils.

Les composés de formule (I) ou leurs sels peuvent être fabriqués de façon connue comme décrite dans le document WO01/066541. Les composés de formule (I) sont  
15 solides à température ambiante.

La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la densité des fibres kératiniques et notamment des cheveux et des cils ou favoriser leur pousse).  
20 L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé, de la personne à laquelle on l'applique, et du temps de cette application.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents  
25 ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou un mélange de composés de formule (I) et/ou de leurs sels peut être  
30 utilisé en une quantité représentant de 10<sup>-3</sup> % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10<sup>-3</sup> % à 5 % et mieux de 10<sup>-2</sup> % à 2 % du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique.  
35 Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau, y compris le cuir chevelu et les paupières, et

sur les fibres kératiniques d'êtres humains. Par "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

5 Le composé de formule (I) salifié ou non peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques (sur toute zone cutanée ou des fibres à traiter).

10 Selon l'invention, le composé de formule (I) ou l'un de ses sels peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour par exemple de 5 à 10 mg/j.

Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau et les fibres kératiniques, et plus spécialement sur le cuir chevelu, les cheveux et les cils.

15 Aussi, l'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, notamment une composition de soin capillaire ou de mascara, à application topique contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ces sels, tel que décrit précédemment.

20 Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues et adaptées au mode d'utilisation.

25 Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou  
30 compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

35 On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.



Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, gel, onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, pain, mousse.

5 En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après-shampoing capillaire en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, 10 d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

15 Par ailleurs, pour une application sur les cils ou les poils, la composition à laquelle s'applique l'invention peut se présenter sous forme d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la 20 composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampoing ou d'après-shampoing 25 capillaire, de mascara capillaire ou pour cils.

Les quantités des différents constituants de la composition selon l'invention sont ceux généralement utilisées dans les domaines considérés. En outre, ces compositions sont 30 préparées selon les méthodes usuelles.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. La phase aqueuse est ajustée en fonction de la teneur en phase grasse et en composé(s) (I) ainsi que de celle des éventuels ingrédients 35 additionnels, pour obtenir 100% en poids. En pratique, la phase aqueuse représente de 5 à 99,9 %.

La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.

5

La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

10 La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en  $C_1$  à  $C_8$  tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

15 Les émulsionnants et co-émulsionnants utilisés pour l'obtention d'une composition sous forme d'émulsion sont ceux généralement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Leur nature est, en outre, fonction du sens de l'émulsion. En pratique, l'émulsionnant et éventuellement le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,1 % à 30 % en poids, de préférence de 0,5  
20 à 20 % en poids et mieux de 1 à 8%. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques et notamment des liposomes.

Lorsque la composition est sous forme d'une solution ou d'un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

25

Avantageusement, pour une application capillaire la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5 à 99,9 % et mieux de 8 à 80 %.

30

Pour une application mascara, la composition de l'invention est une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, une huile gélifiée, un gel aqueux, pigmenté ou non.

35 La composition de l'invention peut comprendre, en outre, d'autres ingrédients usuellement utilisés dans les domaines concernés, choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les particules solides du type

charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V. comme les filtres solaires, les actifs cosmétiques et pharmaceutiques à action bénéfique pour la peau ou les fibres kératiniques, autres que les composés de formule (I), leurs  
5 mélanges. Ces additifs peuvent être présents dans la composition selon les quantités généralement utilisées dans le domaine cosmétique et dermatologique et notamment à raison de 0,01 à 50% du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 20% et par exemple de 0,1 à 10 %. Ces additifs selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les vésicules lipidiques et notamment  
10 des liposomes.

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir les éventuels additifs complémentaires et/ou leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, à savoir l'inhibition notamment spécifique de la  
15 PGDH et notamment l'augmentation de la densité fibres kératiniques (capillaire ou cils), ne soient pas ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs en  $C_2$  à  $C_8$  comme l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol et certaines huiles cosmétiques  
20 légères comme les alcanes en  $C_6$  à  $C_{16}$ .

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles d'origine minérale (huile de vaseline, isoparaffine hydrogénée), les huiles d'origine végétale (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol, d'abricot, alcool ou acide gras), les  
25 huiles d'origine animale (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (ester d'acide gras, huile de Purcellin), les huiles siliconées (polydiméthylsiloxane linéaire ou cyclique, phényltriméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Comme cires, on peut citer les cires siliconées, les cires d'abeille, de riz, de candellila, de carnauba ou paraffine, de polyéthylène.

30 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl diméthiconecopolyol (avec alkyle  $\geq 8$ ) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate  
35 ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconecopolyols et leurs mélanges pour une émulsion H/E.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants

5 lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice traitée hydrophobe, l'éthylcellulose, leurs mélanges.

La composition peut contenir, en outre, un actif cosmétique ou pharmaceutique autre

10 que les composés de formule (I) qui peut être hydrophile et choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux (ceux d'Iridacées ou de soja) et les hydroxy-acides comme les acides de fruit ou l'acide salicylique ; ou lipophile et choisi parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés notamment

15 ester (palmitate de rétinol), le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés notamment ester (acétate de tocophérol), les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides comme la lécithine, leurs mélanges.

20 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on peut associer au composé de formule (I) ou à l'un de ses sels au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques (cheveux, cils). Ces composés additionnels sont notamment choisis parmi les inhibiteurs de lipoxgénase tels que

25 décrits dans EP 0648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 0845700, les prostaglandinés et leurs dérivés notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268, leurs mélanges.

30 Comme autres agents actifs additionnels favorisant la pousse des fibres kératiniques (du cheveu notamment) et/ou limitant leur chute pouvant être présents dans la composition selon l'invention, on peut citer les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens et antifongiques, les anti-

35 inflammatoires, les rétinoïdes, seuls ou en mélange.

Les vasodilatateurs utilisables sont notamment les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil et les composés décrits dans les brevets US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5 466694, 5 438058, 4 973474, la cromakalim, le nicorandil et le diaxozide, seuls ou en association.

5

Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens de 5 $\alpha$ -réductase comme le finastéride ainsi que les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide, l'oxendolone, la spironolactone, 10 le diéthylstilbestrol et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

Les composés antimicrobiens ou antifongiques peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, l'octopirox, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, 15 l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, la mipirocine, les tétracyclines, notamment l'érythromycine et les composés décrits dans EP 0680745, le chlorhydrate de clinycine, le peroxyde de benzoyle ou de benzyle, la minocycline et les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le 20 nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle.

Les anti-inflammatoires peuvent être choisis parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens comme les glucocorticoïdes, les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) et les 25 anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide glycyrrhétinique et l' $\alpha$ -bisabolol, la benzydamine, l'acide salicylique et les composés décrits dans EP 0770399, WO 94/06434 et FR 2268523.

Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine et le tazarotène. 30

Comme autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des cheveux utilisables en associations avec le composé de formule (I), on peut citer l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de 35 chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le

- panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosacchariques, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et
- 5 analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones et l'hydantoïne, l'acide rétinoïque ; les vitamines comme la vitamine D, les analogues de la vitamine
- 10 B12 et le panthoténol ; les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5 529769, US 5 468888, US 5 631282 ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ; les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine, le diltiazem, la nimodipine, le vérapamil et la nifédipine ;
- 15 les hormones telles que l'estriol ou ses analogues, la thyroxine et ses sels, la progestérone ; les agonistes du récepteur FP (récepteur aux prostaglandines du type F) tels que le latanoprost, le bimatoprost, le travoprost, l'unoprostone ; et leurs mélanges.
- 20 Avantageusement, la composition selon l'invention comprendra au moins un inhibiteur de la 15PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont notamment PGF2- $\alpha$  et PGE2 sous forme salines ou esters (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 diméthyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16
- 25 diméthyl PGF2- $\alpha$ , le 17 phényl PGF2- $\alpha$  les prostaglandines de la série 1 comme le 11 déoxy prostaglandine E1, le 1 déoxy prostaglandine E1 sous forme saline ou ester, leurs analogues notamment le latanoprost, le travoprost, le bimatoprost, le fluprosthénol, le cloprosthénol, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, l'unoprostone, leurs sels ou leurs esters.
- 30 De manière préférée, la composition contient au moins un agonistes non prostanolique des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.
- 35 On peut également envisager que la composition comprenant au moins le composé de formule (I) salifié ou non, soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans le document WO 94/22468. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux ou de la base du cil.

La composition selon l'invention peut être appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et éventuellement rincée.

5

On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'un composé de formule (I) salifié ou non, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un nettoyage des fibres comme un shampoing le lendemain matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou

10

plusieurs mois suivant les individus.

Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, on applique sur les zones à traiter du cuir chevelu entre 5 et 500 µl d'une solution ou composition telle que définie précédemment, comprenant entre 0,001% et 5 % d'inhibiteur de 15-PGDH.

15

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de réalisation de l'invention qui ne sauraient limiter en aucune façon sa portée.

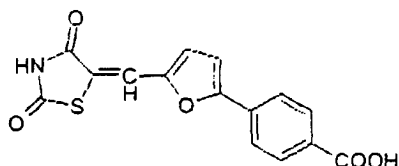
#### EXEMPLES

20

Comme exemples de composés hétérocycliques de formule (I) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

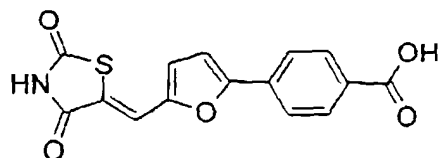
Composé 1 : acide 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

25

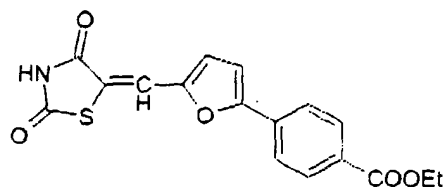


et plus spécialement le composé 1a :

24

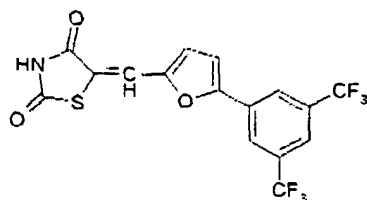


Composé 2 : 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoate d'éthyle



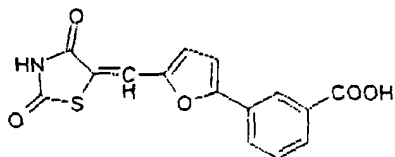
5

Composé 3 : 5-{5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furyl}-méthylène-1,3-thiazolidine-2,4-dione



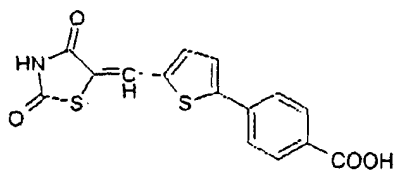
10

Composé 4 : acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque



15

Composé 5 : acide 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-thiophyl}benzoïque

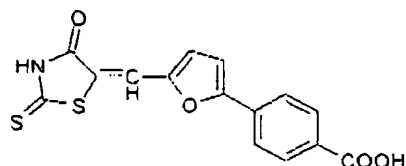




25

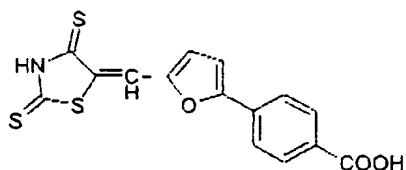
Composé 6 : acide 4-{5-[(2-sulfo-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl} benzoïque

5



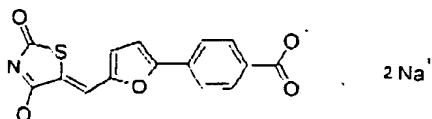
Composé 7 : acide 4-{5-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl} benzoïque

10



Composé 8 : disel de sodium de l'acide 4-{5-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl} benzoïque (isomère Z) :

15

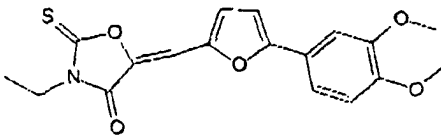
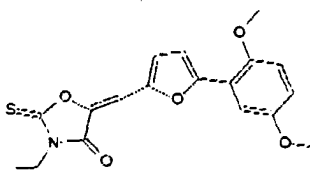


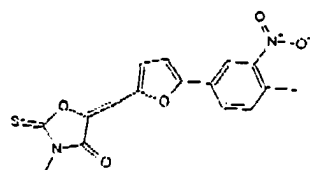
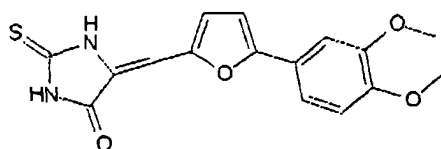
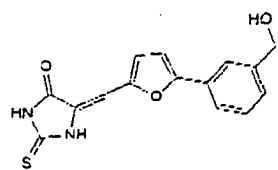
Avantageusement le composé de formule (I) est le disel de sodium de l'acide 4-{5-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl} benzoïque, et en particulier l'isomère sous forme Z.

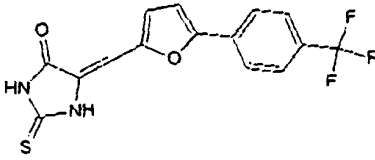
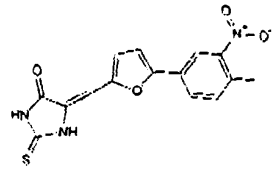
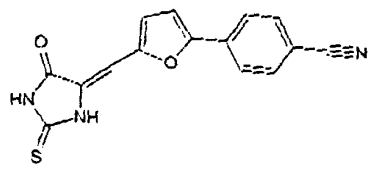
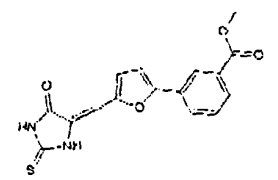
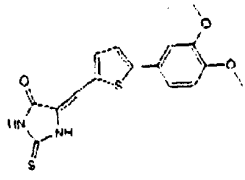
20

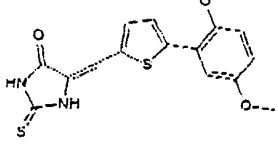
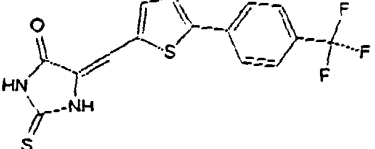
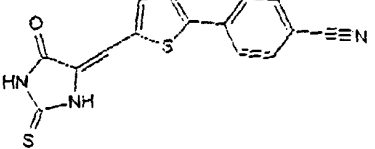
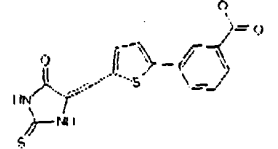
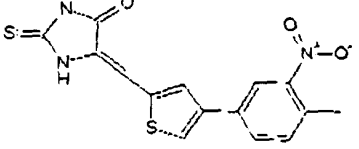
Comme autres composés de formule (I) utilisables dans l'invention, on peut encore citer :

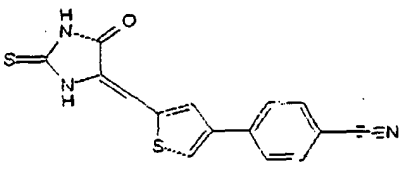
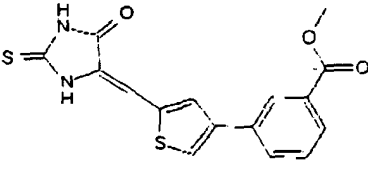
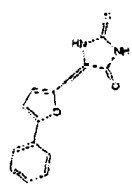
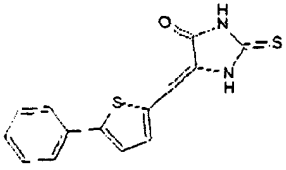
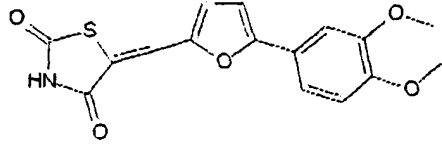
26

Structure hétérocyclique D	Aspect	Pureté LC *	MS **	Nom
 <p>Composé D1</p>	poudre rousse	93	M+H M+Na	5-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-3-ethyl-2-thioxo-oxazolidin-4-one
 <p>Composé D2</p>	poudre rouge	100	M+Na	5-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-3-ethyl-2-thioxo-oxazolidin-4-one

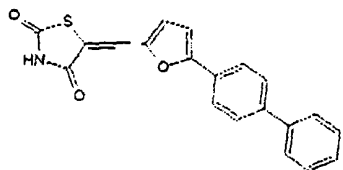
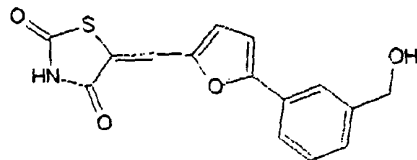
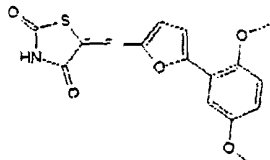
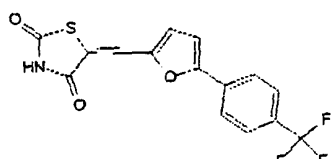
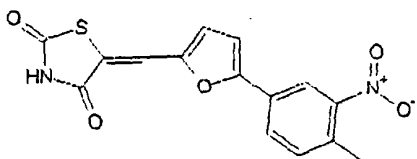
 <p>Composé D3</p>	poudre rouge	100	M-H M+Na	3-Ethyl-5-[5-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxo-oxazolidin-4-one
Structure hétérocyclique E	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé E1</p>	poudre rouge	91	M+H M+Na M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E2</p>	gomme rouge	100	M+H M-H	5-[5-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one

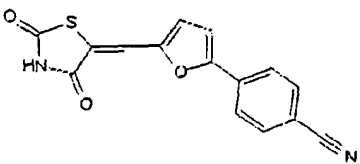
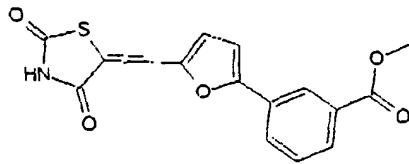
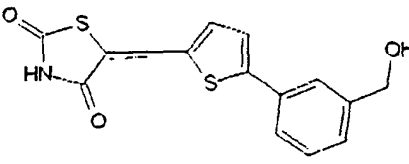
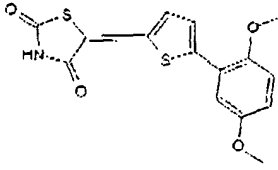
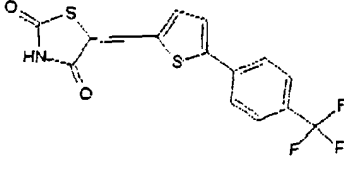
 <p>Composé E3</p>	solide orange	100	M-H	2-Thioxo-5-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-imidazolidin-4-one
 <p>Composé E4</p>	poudre rouge	73	M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitro-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxo-imidazolidin-4-one
 <p>Composé E5</p>	poudre marron	93	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-ylidenemethyl)-furan-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E6</p>	poudre orange	89	M+H M+Na M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-ylidenemethyl)-furan-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé E7</p>	poudre marron	100	M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxo-imidazolidin-4-one

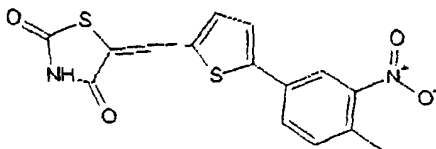
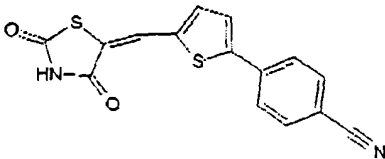
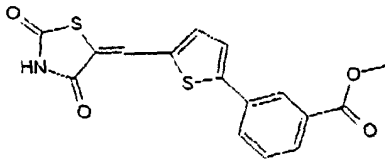
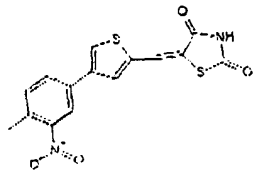
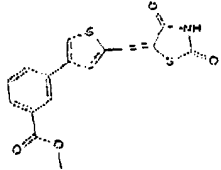
 <p>Composé E8</p>	poudre bordeaux	65	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E9</p>	poudre orange	90	M-H	2-Thioxo-5-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-imidazolidin-4-one
 <p>Composé E10</p>	poudre noire	66	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidenemethyl)-thiophen-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E11</p>	poudre marron	90	M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidenemethyl)-thiophen-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé E12</p>	poudre orange	64	M-H	5-[4-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one

 <p>Composé E13</p>	poudre jaune	53	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidenemethyl)-thiophen-3-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E14</p>	poudre jaune	91	M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidenemethyl)-thiophen-3-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé E15</p>	gomme rouge	100	M-H	5-(5-Phenyl-furan-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E16</p>	solide orange	81	M-H	5-(5-Phenyl-thiophen-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one
Structure hétérocyclique F	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé F1</p>	poudre orange	90	M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione

30

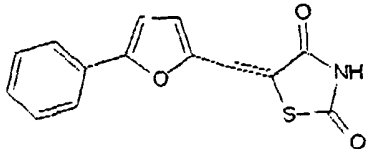
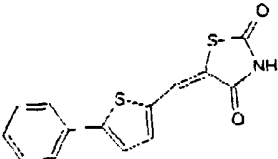
 <p>Composé F2</p>	poudre jaune	88	M-H	5-(5-Biphenyl-4-yl-furan-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F3</p>	poudre jaune	91	M-H	5-[5-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F4</p>	coton orange	100,00	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F5</p>	poudre jaune	100	M-H	5-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F6</p>	poudre jaune	69	M+Na M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitro-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione

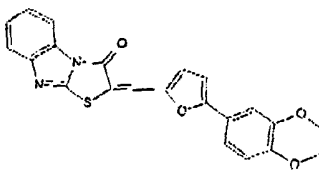
 Composé F7	gomme marron	100	M-H	4-[5-(2,4-Dioxo- thiazolidin-5- ylidenemethyl)-furan-2- yl]-benzonitrile
 Composé F8	poudre jaune	61	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo- thiazolidin-5- ylidenemethyl)-furan-2- yl]-benzoic acid methyl ester
 Composé F9	poudre orange	93	M-H	5-[5-(3-Hydroxymethyl- phenyl)-thiophen-2- ylmethylene]- thiazolidine-2,4-dione
 Composé F10	poudre orange	59	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxy- phenyl)-thiophen-2- ylmethylene]- thiazolidine-2,4-dione
 Composé F11	solide rouge	100	M-H	5-[5-(4-Trifluoromethyl- phenyl)-thiophen-2- ylmethylene]- thiazolidine-2,4-dione

 <p>Composé F12</p>	poudre rousse	56	M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F13</p>	poudre rouge	41	M-H	4-[5-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothiazolidin-5-ylidenemethyl)-thiophen-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé F14</p>	poudre rouge	54	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothiazolidin-5-ylidenemethyl)-thiophen-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé F15</p>	gomme orange	50	M-H	5-[4-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F16</p>	poudre jaune	59	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothiazolidin-5-ylidenemethyl)-thiophen-3-yl]-benzoic acid methyl ester



33

 <p>Composé F17</p>	paillettes jaunes	71	M-H	5-(5-Phenyl-furan-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F18</p>	poudre jaune	84	M-H	5-(5-Phenyl-thiophen-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

Structure hétérocyclique G	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé G1</p>	poudre orange	62	M+H	2-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-3-one

\* LC : Chromatographie en phase liquide.

\*\* MS : Spectrométrie de masse.

5

Les composés selon l'invention peuvent être synthétisés selon le procédé décrit ci-après.

#### Mode opératoire général de synthèse des composés de structure D, E, F ou G :

10

Ces structures hétérocycliques correspondent respectivement au 3-éthyl-2-thio-4-oxazolidinone (numéro CAS : 10574-66-0, masse molaire : 145, structure D), au 2-thiohydantoin (numéro CAS : 503-87-7, masse molaire : 116, structure E), au 2,4-thiazolidinedione (numéro CAS : 2295-31-0, masse molaire : 117, structure F), au

15 thiazolo(2,3-b)benzimidazole-3(2H)-one (numéro CAS : 3042-01-1, masse molaire : 190, structure G).

Dans un tube réactionnel en Pyrex® du système de synthèse, sous irradiation micro-ondes Discover de la société STEM, sont introduits 100mg d'aldéhyde, 1 équivalent d'hétérocycle de structure D, E, F ou G, de 20µL de pipéridine puis 1,5mL d'éthanol absolu.

Le tube est équipé d'un barreau aimanté puis fermé par un bouchon à sertir.

Le milieu réactionnel est ensuite irradié dans l'appareil Discover selon les paramètres suivants :

-Puissance restituée : 250W

10 -Température de consigne : 150°C

-Temps d'irradiation : 2 minutes

-Temps maximum pour atteindre la consigne : 4 minutes.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, le solide est lavé par une quantité minimum d'éthanol absolu puis séché sous vide.

15

**Rendement : 40-100%**

Les échantillons sont analysés par LC-UV-MS selon les conditions suivantes :

Gradient : acétonitrile 10 – eau 90 à acétonitrile 90 – eau 10 en 8 minutes

Colonne : X-terra \_ MS C18 3.5µm 3 \* 50 mm

20 Débit : 0.5mL/min

UV : barrette de diodes 290nm-450nm

MS : Electrospray à ionisation à pression atmosphérique positive et négative.

A titre d'exemple, on donne ci-après le schéma réactionnel des composés 1, 3, 4 et 8.

25

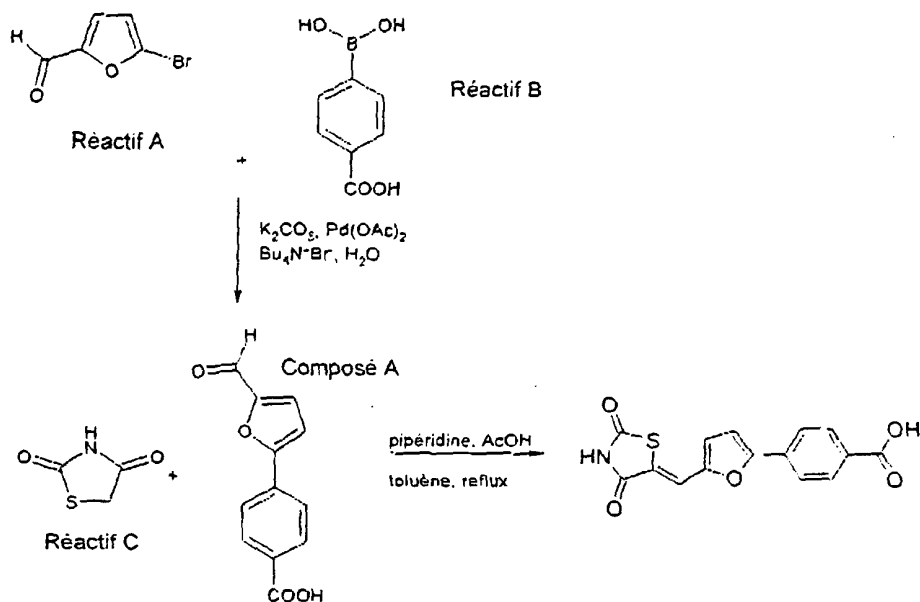
#### **EXEMPLE 1 : Composé 1**

Préparation de l'acide 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

30

**Schéma réactionnel**

35

Mode OpératoireEtape 1

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylammonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 4-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures. Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 35%. Le solide beige-jaune formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 1,2 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 90%.

Etape 2

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 0,7 g (3,25 mmol) de solide beige-jaune précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Il se forme un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le produit

36

est alors séché sous vide en présence de 0,85 g pentoxyde de phosphore. Le rendement brut réactionnel est de 78%.

#### Analyse

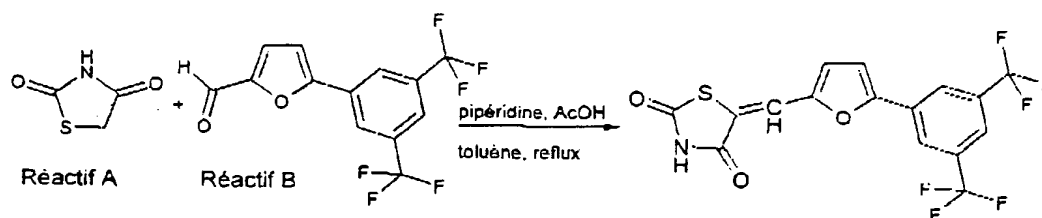
- 5 *Résonance Magnétique Nucléaire* : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

#### EXEMPLE 2 : Composé 3

- 10 Préparation du 5-({5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furyl}-méthylène)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

#### Schéma réactionnel

15



#### Mode Opératoire

- 20 Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g, (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione (réactif A) dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (3,25 mmol) de 5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furaldéhyde (réactif B). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux
- 25 pendant 5 heures. Un solide jaune s'est formé lors de la réaction. Il est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 65%.

#### Analyse

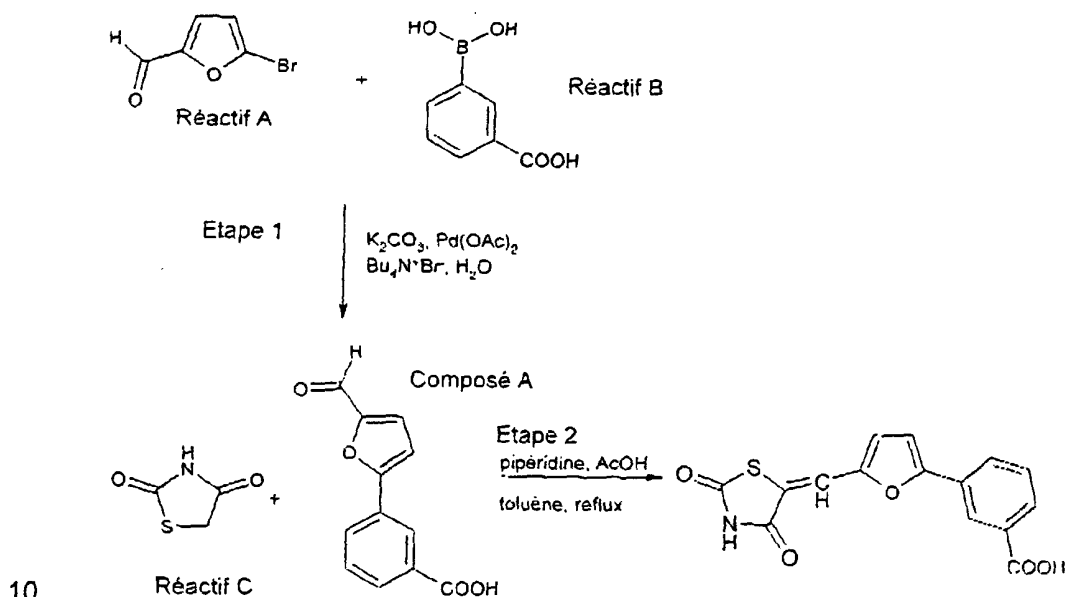
- 30 - *Spectrométrie de Masse* : L'ion quasi-moléculaire (M-H)<sup>-</sup> de la molécule attendue, C<sub>18</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>S, est principalement détecté.

- Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

### EXEMPLE 3 : Composé 4

- 5 Préparation de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

#### Schéma réactionnel



#### Mode Opérateur

##### Etape 1

- 15 Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylammonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 3-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures.
- 20 Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique : 35%. Le solide beige-rosé formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec

20 ml) et séché sous vide en présence de 1,1 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel obtenu est de 82%.

#### Etape 2

- 5 Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,542 g (4,62 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (4,62 mmol) du solide beige-rosé précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures.
- 10 On observe la formation d'un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le solide est ensuite dispersé dans 100 ml d'eau. On ajoute alors une solution aqueuse de soude 2N jusqu'à dissolution totale du produit puis on acidifie jusqu'à un pH de 1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le solide marron formé est filtré puis lavé avec de l'eau (2 fois avec 50 ml) et séché sous vide en
- 15 présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement est de 63%.

#### Analyse

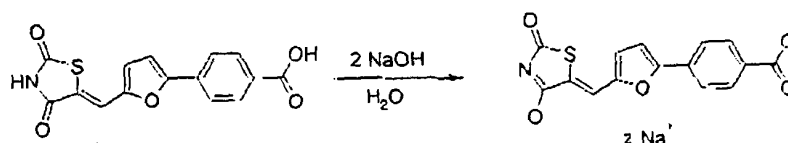
Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

20

#### EXEMPLE 4 : Composé 8

Préparation du disel de sodium de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

- 25 Schéma réactionnel



- 30 Mode Opératoire

15 g de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque sont dissous dans 500mL d'une solution aqueuse de soude (2 équivalents). Cette solution est lavée avec 2 fois 50 mL de dichlorométhane puis concentrée partiellement. Cette solution est alors coulée sur de l'acétone. 11 g d'un précipité jaune-orange

correspondant au diester de sodium de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque, sous forme Z sont ainsi obtenus.

#### Analyse

- 5 *Résonance Magnétique Nucléaire* : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

**EXEMPLE 5** : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

10

#### 1°) Test sur 15-PGDH

L'enzyme 15-PGDH est obtenue comme décrit dans la demande FR-A-02/05067 déposée au nom de L'Oréal, en suspension dans un milieu adapté à une concentration de 0,3 mg/ml puis bloquée à - 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est

15 décongelée et stockée dans de la glace.

Par ailleurs on prépare un tampon Tris 100 mM, pH = 7,4, contenant 0,1 mM de dithiothréitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de  $\beta$ -NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50  $\mu$ M de Prostaglandine E<sub>2</sub> (P4172, Sigma-

20 Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm, sont introduits 0,965 ml de ce

25 tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une augmentation de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

- 30 Les valeurs essais (contenant les composés (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50 % de l'activité enzymatique de 15-PGDH, notée IC<sub>50</sub> dh.

#### 2°) Test sur PGFS.

- 35 L'enzyme PGF synthase est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067. à la concentration de 0,5 mg/ml, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à

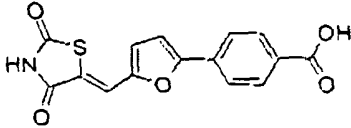
– 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la glace.

5 Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100, mM, pH = 6,5 contenant 20 µM de 9,10 phénanthrène quinone\* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 µM de β-NADPH (N1630, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

10 \* Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C : le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

15 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

20 Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)), les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe l'activité enzymatique de PGFS de 50%, notée IC<sub>50</sub>fs.

composé	structure	Inhibition de 15-PGDH IC <sub>50</sub> dh(µM)	Inhibition de PGFS IC <sub>50</sub> fs(µM)
1		0,3	4

25 Il ressort de ce tableau que le rapport IC<sub>50</sub>fs/IC<sub>50</sub>dh du composé 1 est supérieur à 13. Le composé 1 a donc bien une activité inhibitrice vis-à-vis de 15-PGDH et en particulier sélective par rapport à PGFS.



Les compositions ci-après sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

**EXEMPLE 6 : Lotion capillaire**

5

- |                        |              |
|------------------------|--------------|
| - Composé 1            | 0,80 g       |
| - Propylène glycol     | 10,00 g      |
| - Alcool isopropylique | qsp 100,00 g |

- 10 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et favoriser leur repousse.

15 **EXEMPLE 7 : Lotion capillaire**

- |                    |              |
|--------------------|--------------|
| - Composé 2        | 1,00 g       |
| - Propylène glycol | 30,00 g      |
| - Alcool éthylique | 40,00 g      |
| 20 - Eau           | qsp 100,00 g |

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

25

**EXEMPLE 8 : Lotion capillaire**

- |                    |              |
|--------------------|--------------|
| - Composé 1        | 1 g          |
| - Alcool éthylique | 40,00 g      |
| 30 - NaOH          | qsp (*)      |
| - Eau              | qsp 100,00 g |

(\*) quantité suffisante pour neutraliser la fonction acide portée par noyau phényle (R<sub>1</sub>)

- 35 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

**EXEMPLE 9** : Mise en évidence de l'efficacité d'inhibition de 15PGDH spécifique sur un modèle cellulaire.

- 5 La présente étude vise à évaluer les composés de formule (I) dans un modèle cellulaire. Cette étude permet de connaître la pénétration de l'actif dans le cytosol ainsi que son efficacité en tant qu'inhibiteur sélectif de 15-PGDH, dans des conditions expérimentales plus complexes qu'un simple milieu réactionnel.

#### Matériel et Méthodes

- 10 J-2. Culture de U937 (CRL-1593 American Type Cells Collection) en milieu RPMI 1640 + 10 % de sérum de veau fœtal + 2 mM de L-glutamine + des antibiotiques, à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>.

- J-1. Préparation d'une suspension de U937 (1.10<sup>6</sup> cellules / mL) dans le milieu RPMI 1640 + 10% de sérum de veau fœtal + 2 mM de glutamine + des antibiotiques + 10 nM  
15 de PMA (phorbol 12 myristate 13 acétate) ; introduction de 200 µL par puits de tests de cette suspension dans une boîte de 96 puits (3 puits par molécule et par concentration à tester + des témoins correspondants) ; incubation 36h00 à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>.

- J0. Elimination des surnageants (les cellules ont adhéré au fond des puits : contrôle  
20 microscopique), et introduction dans chaque puits de 100 µl de RPMI 1640 + 2 mM de L-glutamine + 10 ng de LipoPolySaccharide (LPS) (sauf témoin absolu) + la molécule à tester à la concentration désirée (ici 5 et 25 µM).

Incubation 6h00 à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>.

Les solutions mères de molécules à tester sont à 25 mM dans le DiMéthylSulfOxide.

Tous les puits contiennent la même quantité finale de DMSO.

- 25 Evaluation immédiate de la quantité de PGF2α sécrétée par les cellules (50 µL) dans les différentes conditions (molécules ou témoins) par l'utilisation d'un kit de dosage immunoenzymatique (Cayman réf. 516011).

Résultats ci-après en % du témoin LPS

30

Référence Molécule (5µM)	% du témoin
Composé 1 :	+ 76 ±20
Composé 8 :	+ 44 ±16

Ceci confirme que les composés selon l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de 15-PGDH dans un environnement cellulaire et protègent les prostaglandines.

**EXEMPLE 10 : Lotion capillaire**

	- Composé 8	1	g
5	- Alcool éthylique	40,00	g
	- Propylène glycol	30,00	g
	- Eau	qsp	100,00 g

**10 EXEMPLE 11 : Mascara cire/eau**

	- Cire d'abeilles	6,00	%
	- Cire de paraffine	13,00	%
	- Huile de jojoba hydrogénée	2,00	%
15	- Polymère filmogène hydrosoluble	3,00	%
	- Stéarate de triéthanolamine	8,00	%
	- Composé 5	1,00	%
	- Pigment noir	5,00	%
	- Conservateur	qs	
20	- Eau	qsp	100,00%

Ce mascara s'applique sur les cils comme un mascara classique avec une brosse à mascara.

**25 EXEMPLE 12 : Lotion capillaire**

	- Composé 8	0,10	g
	- Latanoprost	0,10	g
	- Propylène glycol	30,00	g
30	- Alcool éthylique	40,00	g
	- Eau	qsp	100,00 g

**EXEMPLE 13 : Lotion capillaire**

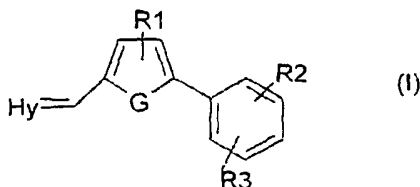
	- Composé 8	1	%
35	- Alcool éthylique	49,5	%
	- Eau	qsp	100 %

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et de favoriser leur repousse. Elle permet aussi d'améliorer l'aspect des

5 cheveux.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé hétérocyclique de formule  
 5 (I) ou d'un de ses sels,

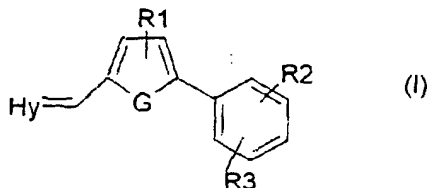


dans laquelle :

- 10 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'',  
 15 NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un  
 20 radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>',  
 25 C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux  
 30 alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

2. Utilisation cosmétique d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un  
5 de ses sels,

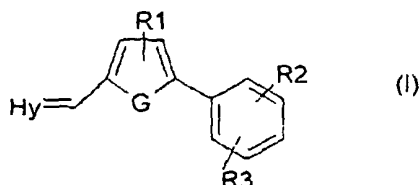


dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au  
10 moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires  
15 ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement  
20 substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié  
25 ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 30

dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

- 5 3. Utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,

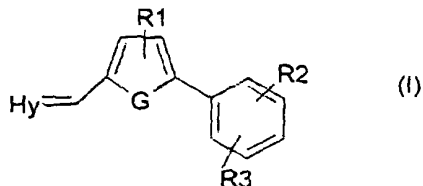


dans laquelle :

- 10 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires
- 15 ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement
- 20 substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement
- 25 au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié
- 30 ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

- 5 4. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels

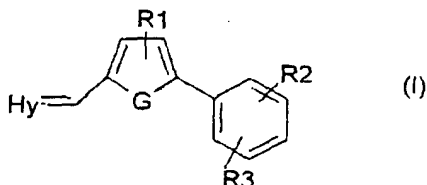


dans laquelle :

- 10 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR)NR'R'', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires
- 15 ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement
- 20 substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement
- 25 au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 30 comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase notamment humaine.



5. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels



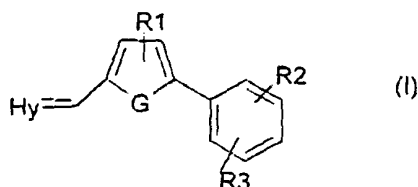
5

dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les
- 10 groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou
- 15 insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- 20 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-
- 25 C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 30 pour la fabrication d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase chez l'être humain.

6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les fibres kératiniques sont les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens.

- 5 7. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

10

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

20

- G représente O, S, NH ;

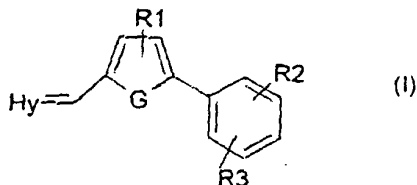
25

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

30

dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie andro-chronogénétique et/ou traiter l'alopecie d'origine naturelle.

- 5 8. Utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,

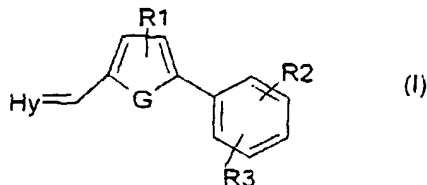


dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR''', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie androgénique et/ou traiter l'alopécie d'origine naturelle.

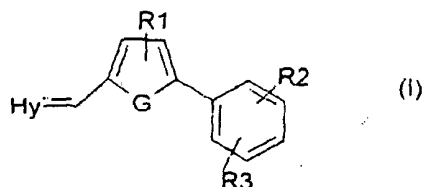
- 5 9. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels



dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
  - G représente O, S, NH ;
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils humains pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité.

10. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels



5

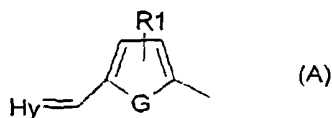
dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
  - G représente O, S, NH ;
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils humains, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité.

54

11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ou les hétéroatomes de Hy sont choisis parmi O, N, S.

12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que  $R_2$  et  $R_3$  sont en position para ou méta de la partie A suivante :



13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$ ,  $OR_0$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en  $C_1$ - $C_{20}$  et mieux en  $C_1$ - $C_{10}$ .

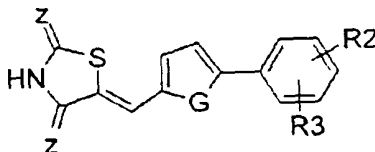
15. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que  $COOR_0$  représente  $COOH$  ou  $COOCH_2-CH_3$ .

16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que  $R_2$  représente  $COOH$  et  $R_3$  représente H ;  $R_2$  représente  $COOCH_2-CH_3$  et  $R_3$  représente H ; ou  $R_2$  et  $R_3$  représentent  $CF_3$  ou  $OCH_3$ .

20

17. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle.

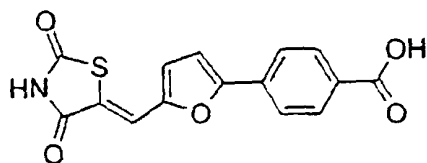
18. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé hétérocyclique présente la formule (IIIa) suivante ou la forme sel correspondante :



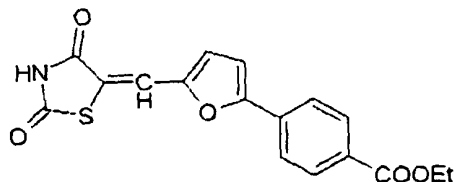
30

dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente CF<sub>3</sub>, OR<sub>0</sub> ou COOR<sub>0</sub> avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

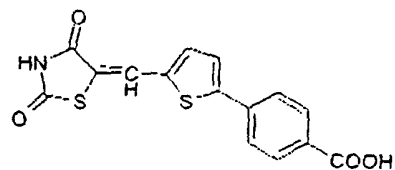
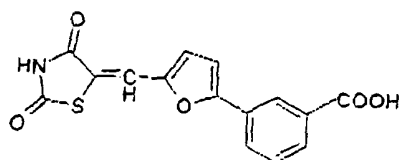
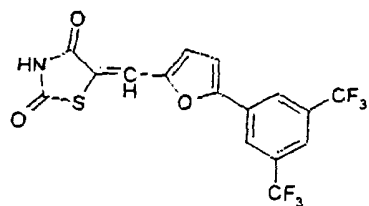
- 5 19. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comprend un cycle thiazolidine-dione.
20. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que lorsque Z = Z' = G, l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente CF<sub>3</sub> ou COOR<sub>0</sub> avec R<sub>0</sub> valant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ; ou lorsque Z = Z' et sont différents de G, l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente CF<sub>3</sub> ou COOR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H.
- 10
21. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn<sup>2+</sup>), de calcium (Ca<sup>2+</sup>), de cuivre (Cu<sup>2+</sup>), de fer (Fe<sup>2+</sup>), de strontium (Sr<sup>2+</sup>), de magnésium (Mg<sup>2+</sup>), de manganèse (Mn<sup>2+</sup>), d'ammonium, les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène di-amine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.
- 15 20
22. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi parmi :



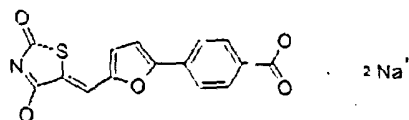
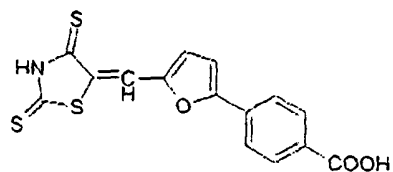
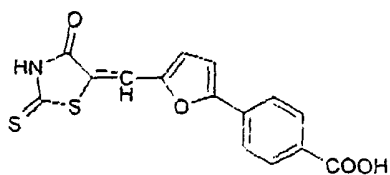
25



56



5



10

23. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de  $10^{-3}$  à 10 %, de préférence de  $10^{-2}$  à 2 %, par rapport au poids total de la composition.

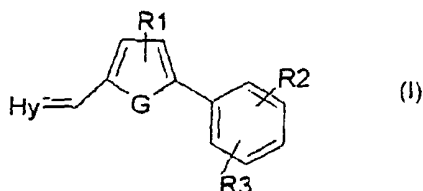
15

24. Utilisation selon l'une des revendications 2 à 23, caractérisée en ce que la composition est une composition à application topique.



57

25. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels.



5

dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR''', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

- G représente O, S, NH ;

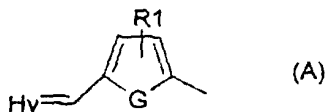
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué.

30

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que le ou les hétéroatomes de Hy sont choisis parmi O, N, S.

58

27. Composition selon la revendication 25 ou 26, caractérisée en ce que  $R_2$  et  $R_3$  sont en position para ou méta de la partie A suivante :



28. Composition selon l'une des revendications 25 à 27, caractérisée en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

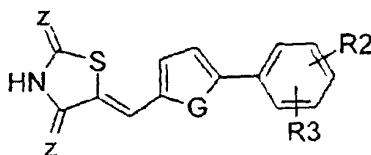
29. Composition selon l'une des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$ ,  $OR_0$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en  $C_1$ - $C_{20}$  et mieux en  $C_1$ - $C_{10}$ .

30. Composition selon l'une des revendications 25 à 29, caractérisée en ce que  $COOR_0$  représente  $COOH$  ou  $COOCH_2-CH_3$ .

31. Composition selon l'une des revendications 25 à 30, caractérisée en ce que  $R_2$  représente  $COOH$  et  $R_3$  représente H ;  $R_2$  représente  $COOCH_2-CH_3$  et  $R_3$  représente H ; ou  $R_2$  et  $R_3$  représentent  $CF_3$  ou  $OCH_3$ .

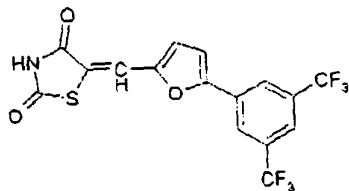
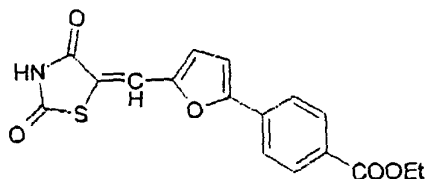
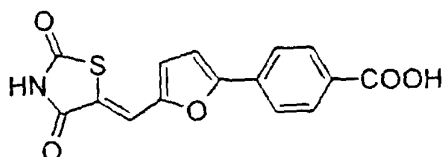
32. Composition selon l'une des revendications 25 à 31, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle.

33. Composition selon l'une des revendications 25 à 32, caractérisée en ce que le composé hétérocyclique présente la formule (IIIa) suivante ou la forme d'un sel:

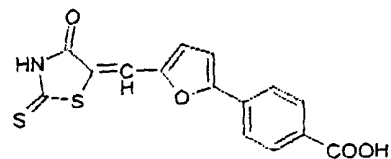
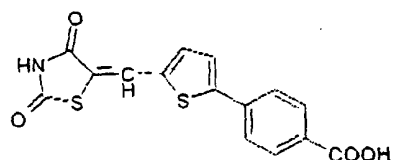
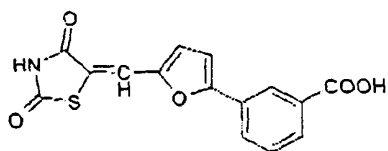


dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représentent  $CF_3$ ,  $OR_0$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en  $C_1$ - $C_{20}$  et mieux en  $C_1$ - $C_{10}$ .

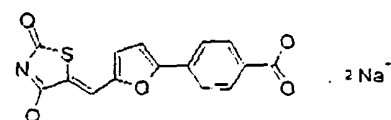
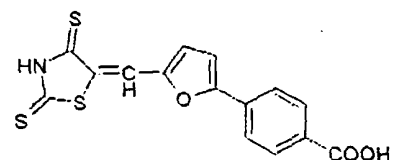
34. Composition selon l'une des revendications 25 à 33, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comprend un cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.
35. Composition selon la revendication 34, caractérisée en ce que lorsque  $Z = Z' = G$ , l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1-C_{10}$  et mieux en  $C_1-C_5$  ; ou lorsque  $Z = Z'$  et sont différents de  $G$ , l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$  ou  $COOR_0$ , avec  $R_0$  valant H.
36. Composition selon l'une des revendications 25 à 35, caractérisée en ce que le sel de composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc ( $Zn^{2+}$ ), de calcium ( $Ca^{2+}$ ), de cuivre ( $Cu^{2+}$ ), de fer ( $Fe^{2+}$ ), de strontium ( $Sr^{2+}$ ), de magnésium ( $Mg^{2+}$ ), de manganèse ( $Mn^{2+}$ ), d'ammonium, les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, de N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.
37. Composition selon l'une des revendications 25 à 36, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :



60



5



38. Composition selon l'une des revendications 25 à 37, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est utilisé à une concentration allant de  $10^{-3}$  à 10 %, de préférence de  $10^{-2}$  à 2%, par rapport au poids total de la composition.

39. Composition selon l'une des revendications 25 à 38, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème ou de lotion de soin capillaire, de shampoing ou d'après-shampoing, de mascara capillaire ou des cils.

40. Composition selon l'une des revendications 25 à 39, caractérisée en ce que la composition est sous forme de solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique.

20

41. Composition selon l'une des revendications 25 à 40, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres ingrédients choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants

de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V., les actifs cosmétiques et pharmaceutiques autres que les composés de formule (I), leurs mélanges.

42. Composition selon l'une des revendications 25 à 41, caractérisée en ce qu'elle contient au moins composé additionnel actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques.

10

43. Composition selon l'une des revendications 25 à 42, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des cheveux choisi parmi l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diényl]hexapyranose, les agonistes de canaux potassium, les inhibiteurs de lipoxigénase, les inhibiteurs de bradykinine, les prostaglandines et leurs dérivés, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines, les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'oestradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosacchariques, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, les benzophénones, l'hydantoïne, l'octopirox, l'acide rétinoïque, les agents antiprurigineux, les antiparasitaires, les antifongiques, les esters d'acide nicotinique, les agents antagonistes de calcium, les hormones, les triterpènes, les agents antiandrogènes, les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- $\alpha$ -réductases, les agonistes du récepteur FP, leurs mélanges.

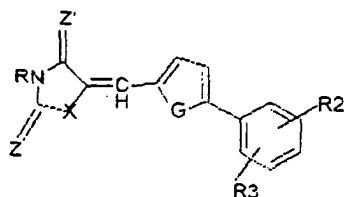
35

44. Composition selon la revendication 43, caractérisée en ce que le composé additionnel est choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.
- 5 45. Composition selon l'une des revendications 25 à 44, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, un autre actif choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et dérivés de sucre, les extraits végétaux, les hydroxy-acides, les dérivés du rétinol ou du tocophérol, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique ou ses dérivés comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides et les phospholipides.
- 10 46. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant leur chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.
- 15 47. Composition selon l'une des revendications 42 à 46, caractérisée en ce que l'actif additionnel est choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.
- 20 48. Procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres et/ou la peau, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 47, à laisser celle-ci en contact avec les fibres et/ou la peau, et éventuellement à rincer.
- 25 49. Procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières.
- 30 50. Procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une
- 35

63

quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

- 5 51. Composé hétérocyclique de formule (IV) suivante ou l'un de ses sels :



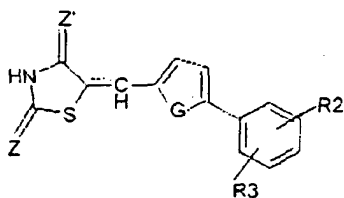
10

dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; X représente O, NH ou S ; R représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente un hydrogène, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, un radical phényle, OR<sub>0</sub> ou COOR<sub>0</sub>, un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substitué par OR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, à condition que lorsque X = S et Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> soient différents de COOH.

15

52. Composé hétérocyclique de formule (V) suivante ou l'un de ses sels :

20



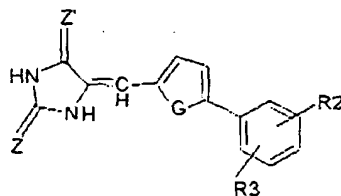
dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente phényle, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sub>0</sub>, COOR<sub>0</sub> ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substitué par OR<sub>0</sub>, avec R<sub>0</sub> valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> et mieux en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, à condition que lorsque Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> soient différents de COOH.

25

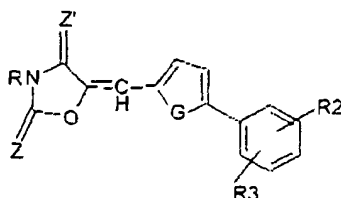
53. Composé selon la revendication 51 ou 52, caractérisé en ce que lorsque  $Z = Z' = G$ , l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$ ,  $OR_0$  ou  $COOR_0$  avec  $R_0$  valant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1-C_{10}$  et mieux en  $C_1-C_5$ ; ou lorsque  $Z = Z'$  et sont différents de  $G$ , l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$  représente  $CF_3$  ou  $COOR_0$ , avec  $R_0$  valant H.

54. Composé selon l'une des revendications 51 à 53, caractérisé en ce qu'il est le disel de sodium de l'acide 4-{5-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl} benzoïque.

55. Composé selon la revendication 51, caractérisé en ce qu'il présente la formule (VI) suivante ou une forme sel correspondante :



56. Composé selon la revendication 51, caractérisé en ce qu'il présente la formule (VII) suivante ou une forme sel correspondante :



- dans laquelle  $Z$ ,  $Z'$  et  $G$  représentent indépendamment O ou S ;  $R$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1-C_{10}$  ; l'un au moins des  $R_2$  et  $R_3$



représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1-C_{20}$  et mieux en  $C_1-C_{10}$ ,  $NO_2$ ,  $OR_0$  avec  $R_0$  valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en  $C_1-C_{20}$  et mieux en  $C_1-C_{10}$ .

5 57. Composé selon l'une des revendications 51 à 56, caractérisé en ce qu'il est sous forme Z.

58. Utilisation cosmétique d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique, comme agent pour préserver la  
10 quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

59. Utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

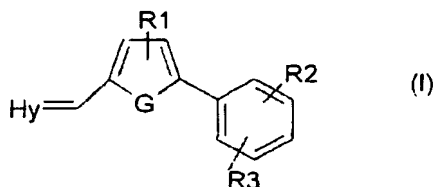
15

## ABRÉGÉ DESCRIPTIF

**Composé hétérocyclique pour stimuler ou induire la pousse des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute, composition le contenant, ses utilisations**

5

L'invention se rapporte à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, contenant un composé hétérocyclique de formule (I) ou l'un de ses sels :



dans laquelle :

- 10 - Hy est un hétérocycle de 4 à 7 atomes comportant éventuellement une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, et étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF<sub>3</sub>, CN, NRCOR', SO<sub>2</sub>R',
- 15 SO<sub>2</sub>NRR', NRSO<sub>2</sub>R', les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, les cycles saturés ou insaturés, contenant éventuellement un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 20 - G représente O, S, NH ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un hydrogène, un halogène, OR<sub>0</sub>, SR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', COR<sub>0</sub>, CSR<sub>0</sub>, NR<sub>0</sub>CONR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', C(=NR<sub>0</sub>)R<sub>0</sub>', C(=NR<sub>0</sub>)NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', NR<sub>0</sub>C(=NR<sub>0</sub>')NR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', OCOR<sub>0</sub>, COSR<sub>0</sub>, SCOR<sub>0</sub>, CSNR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSR<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>CSNR<sub>0</sub>'R<sub>0</sub>'', COOR<sub>0</sub>, CONR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NR<sub>0</sub>COR<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', SO<sub>2</sub>NR<sub>0</sub>R<sub>0</sub>', NR<sub>0</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>', un radical alkyle, saturé ou insaturé,
- 25 en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, au moins un cycle saturé ou insaturé, contenant éventuellement un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R<sub>0</sub>, R<sub>0</sub>', R<sub>0</sub>' et R<sub>0</sub>'', désignent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> ou un radical aryle, éventuellement substitué.